



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C12N 5/08, A61K 35/14		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/53030 (43) Date de publication internationale: 21 octobre 1999 (21.10.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00810</p> <p>(22) Date de dépôt international: 8 avril 1999 (08.04.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: PCT/FR98/00708 8 avril 1998 (08.04.98) FR</p> <p>(63) Appartenante par "continuation" (CON) ou par "continuation-in-part" (CIP) à une demande antérieure US 09/118,857 (CIP) Déposée le 20 juillet 1998 (20.07.98)</p> <p>(71)(72) Déposant et inventeur: LEFESVRE, André [FR/FR]; 7, rue Washington, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(74) Mandataires: ALLANO, Sylvain etc.; Pontet Allano & Associés S.E.L.A.R.L., 25, rue Jean Rostand, Parc-Club Orsay-Université, F-91893 Orsay Cedex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</p>	
<p>(54) Title: METHOD AND SYSTEM FOR MANAGING IMMUNOCOMPETENT CELL BATCHES FOR DELAYED USE</p> <p>(54) Titre: PROCEDE ET SYSTEME DE GESTION DE LOTS DE CELLULES IMMUNO-COMPETENTES EN VUE D'UTILISATIONS DIFFEREEES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a method for managing immunocompetent cell batches belonging to human subject from whom said sets have been removed for future use on said subjects or relatives. Each immunocompetent cell batch associated with a subject is packaged and stored in a cryogenic site among a plurality of cryogenic sites, then transferred on request to a cell treatment centre. Said method provides individual preservation of immunocompetent elements and the possibility, if it is so desired, of culturing them with growth thereof. It aims at protecting the immunity and genetic capital from being altered during the individual's lifetime. The invention is particularly useful for reinforcing immune activity and gene therapy.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Procédé pour gérer des lots de cellules immuno-comptentes appartenant à des sujets humains sur lesquels ces lots ont été prélevés en vue d'une utilisation différée sur ces sujets ou sur des parents. Chaque lot de cellules immuno-comptentes associé à un sujet est conditionné et stocké dans un site de stockage cryogénique parmi une pluralité de sites de stockage cryogénique, puis transféré à la demande depuis ce site de stockage vers un centre de traitement cellulaire. Ce procédé procure une préservation individuelle d'éléments immuno-comptents et la possibilité d'en faire, si on le désire, une culture avec une croissance. Il s'agit de préserver le capital immunitaire et génétique de toute altération, au cours de la vie de l'individu. Utilisation notamment pour le renforcement de l'activité immunitaire et en thérapie génique.</p>			
<p>2...PATIENT 3...PATIENT DATA COLLECTION 4...SEPARATION 5...CELL IDENTIFICATION 6...BREAKING DOWN INTO BATCHES 6...PREPARATION 7...DEEP FREEZE 8...STORAGE SITE 8...FROZEN AND STORED BATCHES DATA COLLECTION 10...DATABASE 11...LYMPHOCYTE OR MONOCYTE BATCHES MANAGEMENT 12...THERAPEUTIC INDICATION FOR RE-USE 13...REQUEST FOR ONE BATCH FOR RE-USE 14...DETERMINING AND LOCATING ONE BATCH 15...RE-USE 16...QUALITY CONTROL 17...CULTURING 18...THAWING 19...RECEPTION 21...SET OF STORAGE SITES 22...CELL TREATMENT CENTRE</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

- 1 -

**"PROCEDE ET SYSTEME DE GESTION DE LOTS DE CELLULES
IMMUNO-COMPÉTENTES EN VUE D'UTILISATIONS DIFFÉRÉES"**

La présente invention concerne un procédé de gestion de lots de cellules immuno-compétentes, notamment de lymphocytes ou de monocytes, en vue d'utilisations différencées. Elle vise également un système de gestion pour la mise en œuvre du procédé selon l'invention.

Des travaux scientifiques et cliniques ont mis en évidence les vertus thérapeutiques de l'auto-utilisation de dérivés lymphocytaires et monocytaires qui contribue notamment à une augmentation de l'immunité cellulaire.

Une application prometteuse de cette méthode thérapeutique concerne la possibilité de renforcer l'immunité d'un patient à un moment de sa vie où ce renforcement s'avère nécessaire ou vital ou pour maintenir cette immunité au fil de sa vie.

Cependant, une difficulté importante à surmonter réside dans la disponibilité des lymphocytes ou monocytes d'un patient sur des périodes de temps qui pourraient être comprises entre plusieurs mois et plusieurs dizaines d'années. On connaît déjà des techniques de stockage cryogénique désormais largement utilisées dans de nombreux domaines de la biologie humaine et animale. Des banques ont notamment été mises en place pour la conservation et le stockage d'éléments biologiques.

Le document WO89/04168 divulgue un procédé d'isolement et de conservation de cellules hématopoïétiques de sang foetal et néonatal. Ce procédé vise notamment l'utilisation thérapeutique de cellules foetales et néonatales pour des reconstitutions hématopoïétiques ou en thérapie génique, et peut être mis en œuvre pour la cryo-conservation de cellules de sang foetal ou néonatal à des fins de reconstitution autologue.

Les cellules immuno-compétentes (lymphocytes, cellules phagocytaires : monocytes, macrophages) jouent un rôle central dans le système immunitaire. En particulier, les lymphocytes stockent des informations au cours de la vie et sont le support de la mémoire de l'immunité cellulaire et humorale.

Cette bibliothèque, lymphocytaire en particulier, mais aussi l'ensemble du système immunitaire, s'enrichit au cours de la vie, au fur et à mesure que l'individu rencontre des organismes étrangers, lors des infections virales, parasitaires ou bactériennes. C'est grâce à elle que l'organisme peut minimiser l'impact des infections au cours de la vie. Le mécanisme d'action de l'immunité cellulaire est connu. Les informations sont notamment stockées dans les parois des lymphocytes, comme le montre le facteur de transfert et de nombreuses publications. Ce mécanisme contribue également à la défense contre les cellules malignes.

D'une part, cette mémoire s'efface en partie avec le temps, comme le montre la nécessité de pratiquer des rappels de vaccination pour conserver une protection efficace. En ce qui concerne l'immunité humorale, les taux d'anticorps baissent, rapidement pour les IgM, plus lentement pour les IgG et les IgA.

D'autre part, des erreurs s'introduisent avec le temps et l'immunité devient souvent moins efficace avec les années. C'est à cause de cette dégradation que des infections comme la grippe sont beaucoup plus graves chez les personnes âgées. Il y aurait donc intérêt à pouvoir conserver les informations acquises tout au cours de la vie.

Les prélèvements peuvent avoir lieu à tout âge, dès que le système immunitaire est mature, soit par prise de sang périphérique, soit par leucophérèse, soit par

prélèvement de moelle. Ces prélèvements conservent une information plus importante, puisqu'il s'agit de cellules complètes et vivantes, que celle transmise par le facteur de transfert qui n'est qu'un extrait de paroi lymphocytaire. La valeur non négligeable du facteur de transfert est largement prouvée.

Or, il s'avère que les infrastructures et méthodes actuelles en matière de stockage et de gestion de lots biologiques ne sont pas adaptées à l'application spécifique de l'auto-injection différée à long terme qui nécessite une gestion à très long terme des lots de cellules immuno-compétentes.

Le but de l'invention est de proposer un procédé pour gérer des lots de cellules immuno-compétentes, qui permette de conserver les informations acquises tout au cours de la vie, avec une garantie totale de stockage et de disponibilité à très long terme.

Cet objectif est atteint en stockant des cellules du système immunitaire à différentes périodes de la vie pour pouvoir y faire appel plus tard en cas de besoin, notamment :

- survenue d'une infection aiguë non maîtrisée,
- persistance d'une infection chronique,
- apparition d'une maladie maligne,
- apparition d'une maladie touchant le système immunitaire lui-même,
- prévention de ces maladies chez un receveur sein.

Suivant l'invention, le procédé de gestion de lots de cellules immuno-compétentes comprend, pour un sujet humain donné:

- un conditionnement et un stockage des lots de cellules immuno-compétentes dans un ou plusieurs centres de stockage,

- une constitution et un enrichissement d'une bibliothèque personnelle de cellules immuno-compétentes à partir des lots successivement prélevés, cette bibliothèque personnelle conservant une somme 5 d'informations immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes prélevées, et,
- en réponse à une requête de traitement au profit dudit sujet humain:
 - un traitement de tout ou partie des informations 10 immunitaires accumulées dans ladite bibliothèque personnelle, et
 - une localisation d'un ou plusieurs lots stockés de cellules immuno-compétentes, suivie d'un transfert de ce ou ces lots vers un centre de traitement cellulaire 15 requérant.

Le procédé de gestion selon l'invention peut en outre comporter un plan de prélèvement des lots de cellules immuno-compétentes à différentes étapes de la vie de chaque sujet humain bénéficiant de ce procédé.

20 Ce plan de prélèvement peut comporter des étapes de prélèvement à des âges prédéterminés du sujet humain, ainsi que des étapes de prélèvement non programmées conditionnées par des événements particuliers de la vie du sujet humain.

25 Ainsi, avec le procédé selon l'invention, il devient possible de préserver le capital immunitaire et génétique de toute altération au cours de la vie d'un individu en réalisant une conservation individuelle d'éléments immuno-compétents avec la faculté d'en faire, si on le 30 désire, une culture avec une croissance.

Il est en effet possible de décongeler une partie aliquote des cellules immuno-compétentes ou immunitaires conservées, de les cultiver, de stimuler leurs fonctions par exemple avec l'interleukine 2 ou l'interleukine 12,

puis de les réinjecter au malade, soit par voie veineuse, ou lymphatique, ou locale. L'effet thérapeutique peut être rapide. Ce procédé n'est pas invasif. Il n'introduit pas de cellules étrangères dans l'organisme, puisqu'il 5 s'agit de cellules autologues. Il n'y a donc pas à craindre de phénomène de rejet, les systèmes HLA étant compatibles.

La conservation de ces cellules permet également une analyse génétique différée qui, par comparaison, peut 10 révéler des mutations survenues entre temps. La conservation du plasma peut également permettre de retrouver la trace d'infections inconnues au moment du prélèvement.

Dans un mode préféré de mise en œuvre du procédé 15 selon l'invention, chaque lot de lymphocytes associé à un sujet est conditionné et stocké dans un site de stockage cryogénique parmi une pluralité de sites de stockage cryogénique, puis transféré à la demande depuis ce site de stockage vers un centre de traitement cellulaire pour 20 être réutilisé, et à chaque phase de prélèvement est associé une collecte, d'une part, de données personnelles relatives au sujet prélevé et d'autre part, de données relatives au prélèvement.

Ainsi, un tel procédé apporte aux patients la 25 garantie d'une conservation de leurs lymphocytes sur le long terme, avec la perspective de pouvoir en disposer à tout moment pour entre autre renforcer leur système immunitaire. Il devient alors possible de redonner aux personnes leur immunité antérieure et de transmettre une 30 immunité cellulaire, dans des conditions de gestion rationnelle et fiable, et en outre d'avoir accès à leur code génétique correspondant à la date de prélèvement du sang.

De préférence, à l'issue d'une phase de prélèvement, les lymphocytes prélevés sont conditionnés sous la forme d'une pluralité de lots de lymphocytes. Ceci permet une gestion souple et efficace des réinjections, sans crainte 5 de devoir décongeler un lot de lymphocytes en quantité excessive par rapport aux besoins ponctuels.

Une mise en œuvre avantageuse du procédé selon l'invention consiste en ce que les lots de cellules immuno-compétentes sont stockés dans plusieurs sites de 10 stockage cryogénique géographiquement distincts. Cette caractéristique vise à augmenter la sécurité de conservation des lymphocytes ou monocytes prélevés.

Plus généralement, dans le procédé de gestion selon l'invention, la notion d'utilisation différée recouvre à 15 la fois le domaine des auto-utilisations sous la forme notamment d'auto-injection, d'utilisation de facteur de transfert obtenus à partir des prélèvements lymphocytaires, ou d'utilisation des monocytes, ou d'utilisation de culture de lymphocytes avec des facteurs 20 de croissance tels que l'interleukine 2, et le domaine des utilisations de filiation, notamment en thérapie génique, notamment la lecture du code génétique et l'utilisation de lymphocytes ou monocytes prélevés sur des parents.

25 Les lots de lymphocytes ou de monocytes peuvent par exemple être réutilisés après culture cellulaire en présence de médiateurs cellulaires, tels que l'interleukine 2, à des fins thérapeutiques.

Suivant un autre aspect de l'invention, il est 30 proposé un système pour gérer des prélèvements de cellules immuno-compétentes, mettant en œuvre le procédé selon l'invention, ce système étant implanté dans:

- une pluralité de centres de prélèvement et de conditionnement de lots de cellules immuno-compétentes,

- 7 -

- une pluralité de sites de stockage cryogénique prévus pour recevoir les lots de cellules immuno-compétentes,
- une pluralité de centres de traitement cellulaire de lots de cellules immuno-compétentes, et
- 5 - un ou une pluralité de centres de gestion des lots de cellules immuno-compétentes, reliés par des moyens de communications aux centres de prélèvement, aux sites de stockage cryogénique et aux centres de traitement cellulaire,
- 10 caractérisé en ce qu'il comprend:
 - des moyens pour constituer et enrichir, à partir desdits lots successivement prélevés, une bibliothèque personnelle de cellules immuno-compétentes, cette bibliothèque personnelle conservant une somme
 - 15 d'informations immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes prélevées,
 - des moyens pour traiter tout ou partie des informations immunitaires accumulées dans ladite bibliothèque personnelle, en réponse à une requête de traitement au profit dudit sujet humain,
 - 20 - des moyens pour localiser un ou plusieurs lots stockés de cellules immuno-compétentes, et
 - des moyens pour transférer ce ou ces lots vers un centre de traitement cellulaire requérant.
- 25 Dans un mode de réalisation avantageux, le système de gestion comprend en outre des moyens pour établir, pour chaque sujet humain bénéficiant dudit système, un plan de prélèvement de lots de cellules immuno-compétentes au cours de sa vie, et des
- 30 moyens pour transmettre à un ou plusieurs des centres de prélèvement et de conditionnement des instructions et informations relatives à l'exécution du plan de prélèvement.

De préférence, le ou les centres de gestion coopèrent avec un centre de logistique rapide pour acheminer les lots de cellules immuno-compétentes depuis les sites de stockage cryogénique vers les centres de 5 traitement cellulaire.

Par ailleurs, le système de gestion selon l'invention comprend en outre des moyens pour collecter des données personnelles relatives aux patients soumis à des prélèvements de lymphocytes ou monocytes dans la 10 pluralité de centres de prélèvement.

D'autres particularités et avantages de l'invention apparaîtront encore dans la description ci-après. Aux dessins annexés donnés à titre d'exemples non limitatifs:

- la figure 1 est un schéma synoptique du procédé et 15 du système de gestion de prélèvements lymphocytaires selon l'invention;
- la figure 2 illustre les flux respectifs de prélèvements, de données personnelles et de données de gestion, résultant de la mise en œuvre du procédé 20 de gestion selon l'invention; et
- la figure 3 illustre les relations entre sites de réinjection, de stockage et de gestion, au sein d'un système de gestion selon l'invention.

On va maintenant décrire un exemple de mise en œuvre 25 du procédé de gestion de prélèvements lymphocytaires ou monocytaires, en même temps que le système de gestion correspondant, en référence à la figure 1.

Une première phase I concerne le prélèvement et la réalisation des lots lymphocytaires ou monocytaires.

30 Les étapes suivantes sont effectuées lors d'une phase I réalisée dans un centre spécialisé CT:

- une collecte de données, notamment des données relatives au groupage tissulaire, et d'informations relatives à un patient i,

- 9 -

- un prélèvement de sang sur ce patient,
- un traitement du sang prélevé et une séparation des lymphocytes et/ou monocytes,
- une identification cellulaire,

5 - un fractionnement pour réaliser un ensemble de lots de lymphocytes et/ou monocytes,

- une préparation des lymphocytes et/ou monocytes, incluant entre autre, éventuellement une déshydratation,
- une congélation et mise en stockage cryogénique de

10 n lots de lymphocytes et/ou monocytes $L_{i,1}, L_{i,j}, L_{i,n}$, dans un système de réfrigération approprié, par exemple dans une atmosphère gazeuse de réfrigération.

Il est à noter que les opérations de séparation et de fractionnement peuvent être intégrées et réalisées au sein d'un appareil à cytophérèse. Par ailleurs, l'étape d'identification cellulaire, qui peut mettre en œuvre diverses techniques connues d'identification, peut intervenir à d'autres stades de la phase I en fonction de spécificités techniques.

20 Les lots de lymphocytes et/ou monocytes congelés sont ensuite répartis dans différents sites ou banques de stockage S_A, S_K, S_L . Les stockages de lots de lymphocytes sont sécurisés et gérés. Cette gestion met en œuvre une base de données alimentées par des données collectées 25 lors de chaque phase de prélèvement et de stockage I. Les lots de cellules immuno-compétentes pourraient ainsi être stockés sur des durées très variables pouvant aller de quelques jours à plusieurs dizaines d'années sous réserve de la garantie d'une bonne conservation des lymphocytes 30 ou monocytes sur le long terme. Par ailleurs, le principe de ne pas stocker l'ensemble des lots d'un patient dans un même site contribue amplement à la sécurité d'approvisionnement.

Lorsqu'une indication thérapeutique concernant un patient ayant bénéficié de ce procédé de gestion préconise une utilisation de lymphocytes ou monocytes, on entreprend alors la phase II du procédé. La société 5 gestionnaire du procédé est contactée et reçoit une requête pour un lot de cellules immuno-compétentes stocké et géré pour le compte de ce patient. Grâce à l'interrogation de la base de données, on détermine et on localise un lot appartenant à ce patient dans l'un des 10 sites de stockage S_A , S_K , S_L de l'ensemble de sites ES. Après localisation et identification cellulaire, le lot concerné est acheminé par transport rapide jusqu'à un centre de traitement cellulaire CR qui peut d'ailleurs être le centre dans lequel le prélèvement initial avait 15 été effectué.

La phase de réutilisation (par exemple, réinjection) comprend par exemple:

- une réception du lot incluant un contrôle d'identification qui peut notamment comporter une lecture 20 d'un code-barre et un groupage tissulaire,
- une décongélation du lot,
- une nouvelle identification cellulaire,
- une remise en suspension des lymphocytes ou 25 monocytes dans un milieu de culture,
- des opérations de contrôle de qualité et de sécurité, et
- une réutilisation des lymphocytes dans le patient.

A l'occasion de cette phase II de réutilisation, de nouvelles données relatives au patient peuvent à nouveau 30 être collectées à des fins d'études et de traitement statistiques.

On va maintenant décrire le procédé de gestion en termes de flux, avec une analyse des transferts d'éléments biologiques, de données personnelles et de

données relatives aux prélèvements et stockages, en référence à la figure 2. A partir de tout patient faisant appel à un instant T_1 aux services d'une société de gestion de prélèvement, sont effectués les transferts suivant:

- un transfert d'éléments biologiques constitués par les lymphocytes LY ou monocytes prélevés et séparés,
- un transfert de données personnelles DP collectées à l'occasion des prélèvements, sous réserve du respect des dispositions légales propres à chaque état,
- un transfert de données et paramètres directement associés aux prélèvements et indispensables pour la gestion des stocks de prélèvement.

Chacun de ces types de transfert conduit à des processus de collecte:

- une collecte des lots de cellules immuno-compétentes avec une gestion centralisée et des sites de stockage diversifiés,
- une collecte des données personnelles pour alimenter des bases de données statistiques, et
- une collecte des données de prélèvements pour constituer une base de données de gestion des lots de cellules immuno-compétentes.

Lorsqu'une phase II de réutilisation, par exemple sous la forme d'une réinjection, est décidée à un instant $T_1 + \Delta T$, sont réalisés les transferts suivants:

- un transfert d'un lot de cellules immuno-compétentes depuis un site de stockage vers un centre de traitement cellulaire,
- un transfert des données et paramètres associés à ce lot, et
- un transfert de données personnelles réactualisées sur ce patient, qui sont collectées à l'occasion de la phase de réutilisation.

On va maintenant décrire les conditions de réalisation d'une phase de réutilisation dans le cadre du procédé de gestion selon l'invention, plus particulièrement en termes de localisation géographique 5 et de logistique, en référence à la figure 3.

Sur un territoire donné, qui peut être un continent, un état, une région, ou une communauté urbaine, des centres de cytophérèse ou de thérapie lymphocytaire CR₁, CR_K sont mis en place. Ces centres, prévus pour recevoir 10 des patients Pi, Pj, Px, Py ayant adhéré à un programme de prélèvement-réutilisation mettant en œuvre le procédé de gestion selon l'invention, sont en communication par des moyens de liaison TL tels que des réseaux de communication fermés ou ouverts (Internet) à un ou des 15 centres MC de gestion des stockages de lymphocytes ou monocytes qui peuvent être localisés en tout point du globe. Ce centre de gestion MC est en communication permanente par des moyens de communication appropriés SL (liaisons spécialisées ou réseau ouvert tel qu'Internet) 20 avec l'ensemble des sites de stockage S_A, ..., S_L. Par ailleurs, le centre de gestion MC coopère avec un centre de logistique rapide AL qui pilote un ensemble de plates-formes d'expédition rapide AP_A, AP_L à proximité desquelles les sites de stockage sont de préférence 25 implantés. A titre d'exemple de mise en œuvre du procédé de gestion selon l'invention, un patient j contacte (1), sur indication médicale, un centre de cytophérèse ou réutilisation CR₁ de son choix, par exemple le centre le plus proche de chez lui. Le centre de traitement 30 cellulaire CR₁ consulte sur un terminal connecté au centre de gestion MC et lui transmet (2) une requête de lot. Le centre de gestion MC interroge la base de données de gestion et localise un lot de cellules immuno-compétentes Lj correspondant à ce patient dans l'un des

sites de stockage. En cas de stockage multiple diversifié, le site de stockage le plus proche du centre de traitement cellulaire CR₁ est choisi. Le centre de gestion MC transmet (3) la requête au site de stockage 5 sélectionné S_A et contacte (4) le centre de logistique rapide AL. Le site de stockage S_A extrait alors le lot concerné et le transmet immédiatement à la plate-forme d'expédition rapide AP_A qui a été préalablement activée (5) par le centre de logistique rapide AL. Le lot L_j est 10 alors acheminé (6) par les moyens rapides disponibles, de préférence par avion, à destination du centre de traitement cellulaire CR₁.

Il est à noter que chaque patient adhérant à un tel programme dispose généralement d'un stock de lots de 15 cellules immuno-compétentes qui permet par exemple d'étaler dans le temps des auto-utilisations successives, par exemple sous la forme d'auto-injections, à des fins de renforcement du système immunitaire ou de thérapie génique ou autre, ou encore d'utiliser massivement en cas 20 de besoin le stock de lymphocytes ou monocytes ainsi constitué.

Le procédé de gestion selon l'invention est de préférence matérialisé sous la forme d'un logiciel implanté sur des systèmes de gestion et de traitement 25 d'information qui peuvent être localisés dans des centres de gestion de lots et être reliés à un ensemble de sites informatiques locaux au sein des centres de cytophérèse, de logistique rapide et de stockage.

Bien sûr, l'invention n'est pas limitée aux exemples 30 qui viennent d'être décrits et de nombreux aménagements peuvent être apportés à ces exemples sans sortir du cadre de l'invention. Ainsi, on peut prévoir, dans le cadre des phases de prélèvement et de réutilisation, des étapes techniques supplémentaires en fonction d'impératifs

médicaux et de contraintes de sécurité. Les moyens de communication mis en œuvre entre les divers centres opérationnels et de gestion peuvent être de toute nature.

Par ailleurs, les informations collectées dans le cadre du procédé de gestion selon l'invention peuvent être avantageusement traitées à des fins statistiques, avec des applications dans le domaine de la prévention et de l'assurance.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour gérer des lots de cellules immuno-compétentes appartenant à des sujets humains sur lesquels
5 ces lots ont été prélevés en vue d'une utilisation différée, caractérisé en qu'il comprend, pour un sujet humain donné:
 - un conditionnement et un stockage des lots de cellules immuno-compétentes successivement prélevés, dans un ou
10 plusieurs centres de stockage,
 - une constitution et un enrichissement d'une bibliothèque personnelle de cellules immuno-compétentes à partir des lots prélevés, cette bibliothèque personnelle accumulant une somme d'informations immunitaires stockées
15 dans les cellules immuno-compétentes prélevées, et,
 - en réponse à une requête de traitement au profit dudit sujet humain:
 - un traitement de tout ou partie des informations immunitaires accumulées dans ladite bibliothèque
20 personnelle, et
 - une localisation d'un ou plusieurs lots stockés de cellules immuno-compétentes, suivie d'un transfert de ce ou ces lots vers un centre de traitement cellulaire requérant.
- 25 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend en outre un plan de prélèvement de lots de cellules immuno-compétentes à différentes étapes de la vie d'un sujet humain bénéficiant dudit procédé.
- 30 3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le plan de prélèvement comporte des étapes de prélèvement à des âges prédéterminés du sujet humain.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le plan de prélèvement comporte en outre des étapes de prélèvement non programmées conditionnées par des 5 événements particuliers de la vie du sujet humain.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que chaque lot de cellules immuno-compétentes associé à un sujet est conditionné et 10 stocké dans un site de stockage cryogénique parmi une pluralité de sites de stockage cryogénique, puis transféré à la demande depuis ce site de stockage vers un centre de traitement cellulaire pour être réutilisé sur ce sujet ou un parent de ce sujet, et en ce qu'à chaque 15 phase de prélèvement est associé une collecte, d'une part, de données personnelles relatives au sujet prélevé et d'autre part, de données relatives au prélèvement.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce 20 qu'à l'issue d'une phase de prélèvement, les cellules immuno-compétentes prélevées sont fractionnées et conditionnées sous la forme d'une pluralité de lots de cellules immuno-compétentes.

25 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que pour un même sujet, les lots de cellules immuno-compétentes sont stockés dans plusieurs sites de stockage cryogénique géographiquement distincts.

30 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend, en réponse à une requête émise par un centre de traitement cellulaire pour un patient donné, une localisation d'un lot de cellules immuno-compétentes

appartenant à ce patient et un transfert de ce lot vers le centre de traitement cellulaire requérant.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 précédentes, caractérisé en ce que des lots de cellules immuno-compétentes sont réutilisés sous la forme d'auto-injections.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 précédentes, caractérisé en ce que des lots de cellules immuno-compétentes sont réutilisés pour produire des facteurs de transfert.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 précédentes, caractérisé en ce que des lots de cellules immuno-compétentes sont réutilisés sur un parent du sujet prélevé, à des fins de thérapie génique.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 20 précédentes, caractérisé en ce que les lots de cellules immuno-compétentes sont réutilisés après culture cellulaire en présence de médiateurs cellulaires, tels que l'interleukine 2, par exemple, à des fins thérapeutiques.

25

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les lots de cellules immuno-compétentes sont réutilisés pour effectuer une analyse génétique différée.

30

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les lots de cellules immuno-compétentes sont réutilisés pour retrouver la

trace d'infections inconnues au moment du prélèvement desdits lots.

15. Système pour gérer des prélèvements de cellules immuno-compétentes, mettant en œuvre le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ce système étant implanté dans:

- une pluralité de centres de prélèvement et de conditionnement de lots de cellules immuno-compétentes,
- 10 - une pluralité de sites de stockage cryogénique prévus pour recevoir les lots de cellules immuno-compétentes,
- une pluralité de centres de traitement cellulaire de lots de cellules immuno-compétentes, et
- un ou une pluralité de centres de gestion des lots de cellules immuno-compétentes, reliés par des moyens de communications aux centres de prélèvement, aux sites de stockage cryogénique et aux centres de traitement cellulaire,
- 15 caractérisé en ce qu'il comprend:
- 20 - des moyens pour constituer et enrichir, à partir des lots successivement prélevés, une bibliothèque personnelle de cellules immuno-compétentes, cette bibliothèque personnelle conservant une somme d'informations immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes prélevées,
- des moyens pour traiter tout ou partie des informations immunitaires accumulées dans ladite bibliothèque personnelle, en réponse à une requête de traitement au profit dudit sujet humain,
- 25 - des moyens pour localiser un ou plusieurs lots stockés de cellules immuno-compétentes, et
- des moyens pour transférer ce ou ces lots vers un centre de traitement cellulaire requérant.

16. Système selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des moyens pour établir, pour chaque sujet humain bénéficiant dudit système, un plan de 5 prélèvement de lots de cellules immuno-compétentes au cours de sa vie, et des moyens pour transmettre à un ou plusieurs des centres de prélèvement des instructions de prélèvement en relation avec ce plan de prélèvement.

10 17. Système selon l'une des revendications 15 ou 16, caractérisé en ce que le centre de gestion coopère avec un centre de logistique rapide pour acheminer les lots de cellules immuno-compétentes depuis les sites de stockage cryogénique vers les centres de traitement cellulaire.

15 18. Système selon l'une des revendications 15 à 17, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des moyens pour collecter des données personnelles relatives aux patients soumis à des prélèvements de lymphocytes ou monocytes 20 dans la pluralité de centres de prélèvement.

19. Système selon l'une quelconque des revendications 15 à 18, caractérisé en ce que chaque site de stockage est relié à une plate-forme d'expédition rapide.

1 / 3

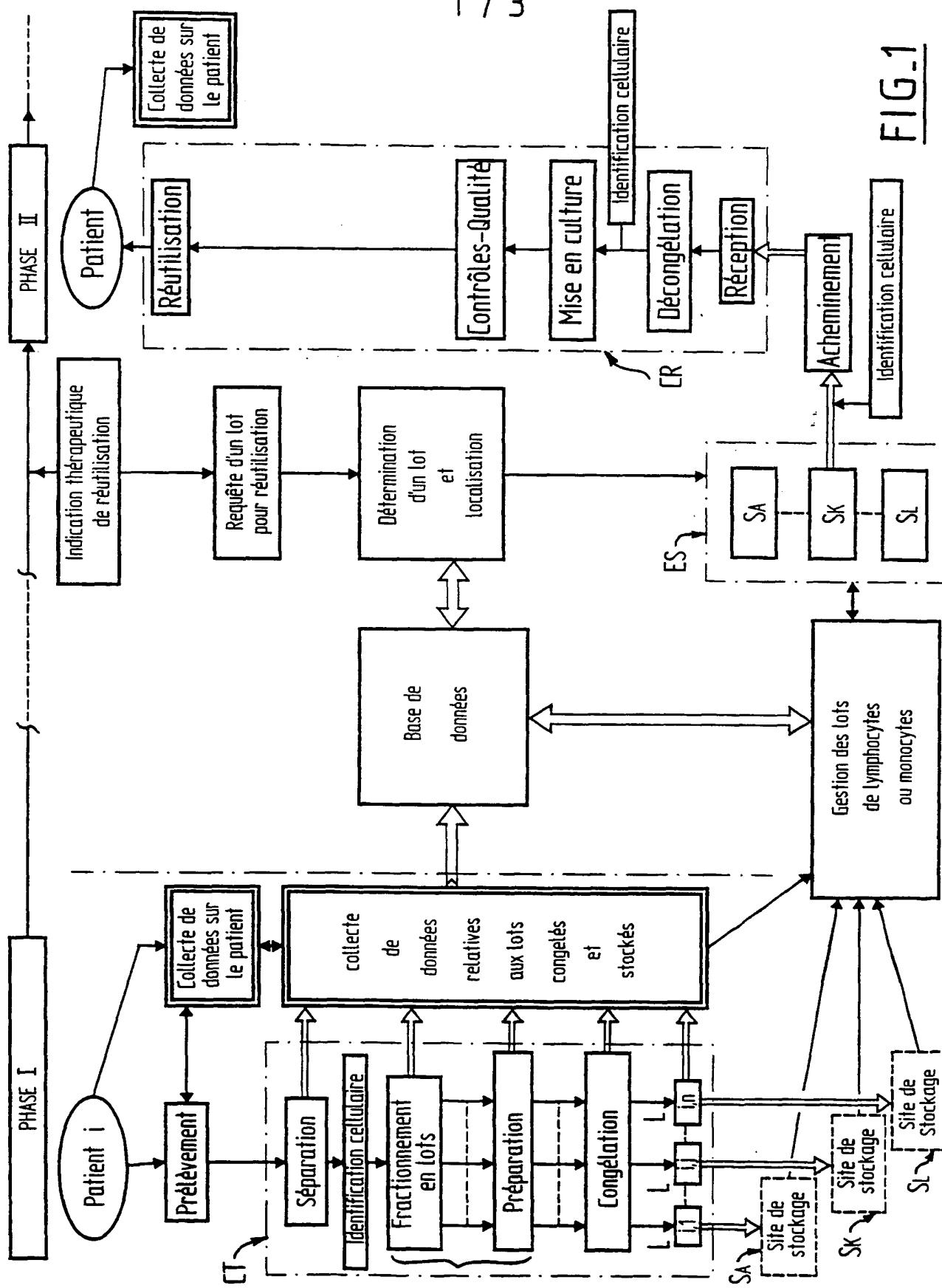


FIG. 1

2 / 3

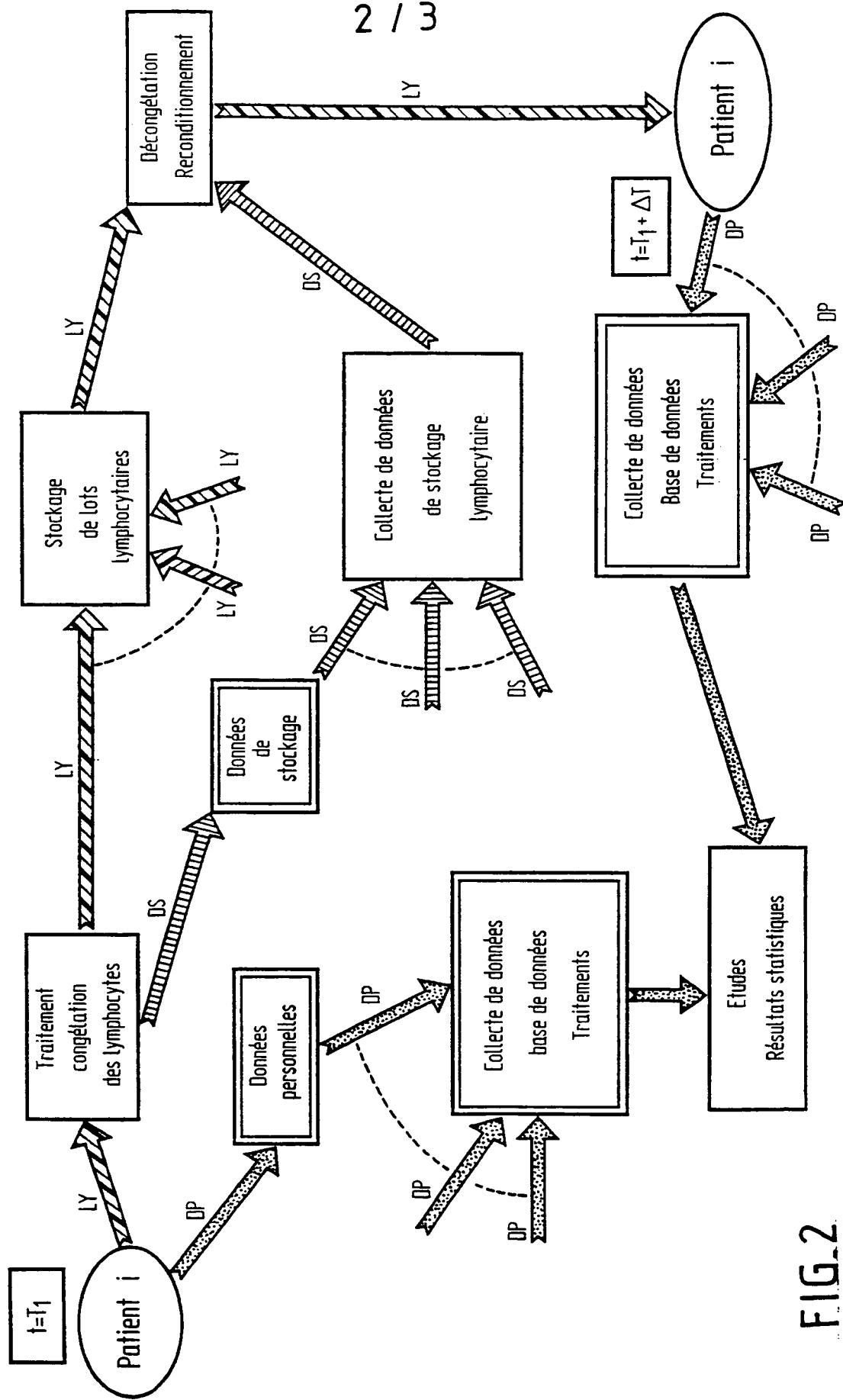


FIG. 2

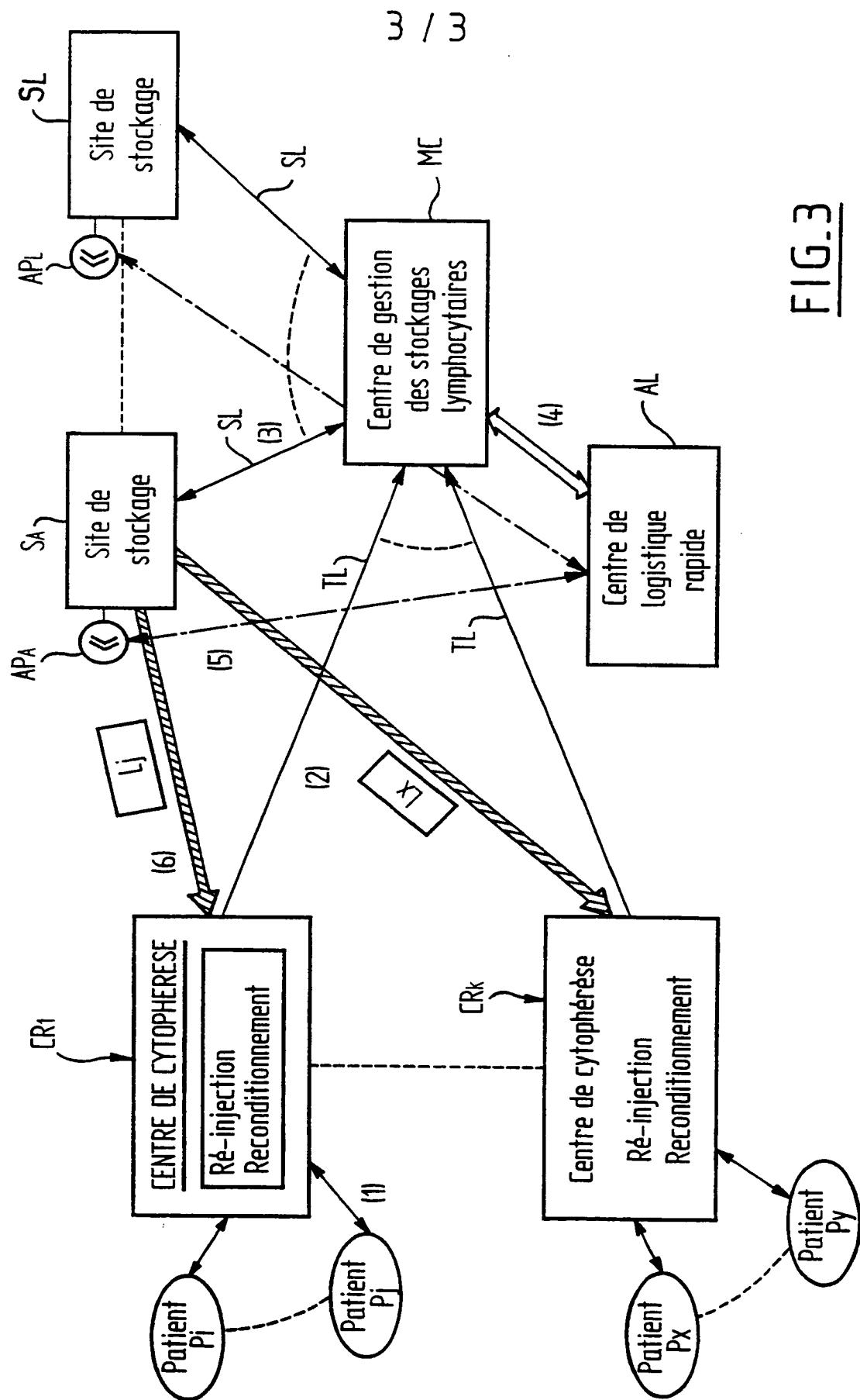


FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No
PCT/FR 99/00810

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C12N5/08 A61K35/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C12N A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 89 04168 A (BIOCYTE CORPORATION) 18 May 1989 (1989-05-18) cited in the application page 6, line 1 - line 13; claims page 113, line 10 - page 116, line 4 -----	1-19
Y	WO 94 00567 A (D. SCHEER ET AL.) 6 January 1994 (1994-01-06) page 2, line 13 - line 29; claims page 7, line 9 - line 20 -----	1-19
A	DE 34 21 011 A (B. WILHELMUS ET AL.) 12 December 1985 (1985-12-12) claims 1,10,15-17 -----	1-19

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 August 1999	30/08/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Ryckebosch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/00810

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 8904168	A	18-05-1989	US 5004681 A		02-04-1991
			AT 137974 T		15-06-1996
			AU 2610288 A		01-06-1989
			DE 3855301 D		20-06-1996
			DE 3855301 T		09-01-1997
			EP 0343217 A		29-11-1989
			JP 8000069 B		10-01-1996
			JP 3501207 T		22-03-1991
			SG 46352 A		20-02-1998
			US 5192553 A		09-03-1993

WO 9400567	A	06-01-1994	AU 668582 B		09-05-1996
			AU 4651993 A		24-01-1994
			CA 2139103 A		06-01-1994
			EP 0647267 A		12-04-1995
			FI 946077 A		26-01-1995
			JP 8500819 T		30-01-1996
			NO 945008 A		14-02-1995
			US 5912174 A		15-06-1999

DE 3421011	A	12-12-1985	NONE		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No

PCT/FR 99/00810

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C12N5/08 A61K35/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C12N A61K A01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 89 04168 A (BIOCYTE CORPORATION) 18 mai 1989 (1989-05-18) cité dans la demande page 6, ligne 1 - ligne 13; revendications page 113, ligne 10 - page 116, ligne 4 ----	1-19
Y	WO 94 00567 A (D. SCHEER ET AL.) 6 janvier 1994 (1994-01-06) page 2, ligne 13 - ligne 29; revendications page 7, ligne 9 - ligne 20 ----	1-19
A	DE 34 21 011 A (B. WILHELMUS ET AL.) 12 décembre 1985 (1985-12-12) revendications 1,10,15-17 -----	1-19



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 août 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/08/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ryckebosch, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document brevet cité
au rapport de recherche

Date de publication

Membre(s) de la famille de brevet(s)

Date de publication

Den. e Internationale No

PCT/FR 99/00810

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 8904168 A	18-05-1989	US	5004681 A	02-04-1991
		AT	137974 T	15-06-1996
		AU	2610288 A	01-06-1989
		DE	3855301 D	20-06-1996
		DE	3855301 T	09-01-1997
		EP	0343217 A	29-11-1989
		JP	8000069 B	10-01-1996
		JP	3501207 T	22-03-1991
		SG	46352 A	20-02-1998
		US	5192553 A	09-03-1993
WO 9400567 A	06-01-1994	AU	668582 B	09-05-1996
		AU	4651993 A	24-01-1994
		CA	2139103 A	06-01-1994
		EP	0647267 A	12-04-1995
		FI	946077 A	26-01-1995
		JP	8500819 T	30-01-1996
		NO	945008 A	14-02-1995
		US	5912174 A	15-06-1999
DE 3421011 A	12-12-1985		AUCUN	